

Wpływ przewlekłej blokady β -adrenergicznej na stężenie endoteliny 1 i czynności lewej komory u chorych z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej

Jadwiga Nessler¹, Wiesława Piwowarska¹, Bohdan Nessler¹,
Mariusz Kitliński² i Marek Stępniewski³

¹Klinika Choroby Wieńcowej Instytutu Kardiologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

²Klinika Kardiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Malmö, Uniwersytet w Luna, Szwecja

³Laboratorium Radioligandów Instytutu Farmacji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

The effect of chronic β -adrenergic blockade on endothelin-1 levels and left ventricular function in patients with ischaemic heart failure

Background: *The neurohormonal mechanisms play an important role in the pathophysiology of heart failure. Neurohormonal activation and tissue hypoxia lead to endothelin-1 (ET₁) release, which has a strong vasospastic effect similar to noradrenaline. Chronic β -adrenergic stimulation and vasospastic effects result in unfavourable myocardial remodeling i.e. dilation and abnormal contractility. β -adrenergic blockade has been shown to improve prognosis, decrease the frequency of hospital admissions for cardiac reasons among patients with congestive heart failure, reduce cardiac size and improve wall motion. The aim of the study was to analyse the effect of β -adrenergic blockade with carvedilol as an adjunct to routine pharmacotherapy on ET₁ and left ventricular function in patients with left ventricular impairment and symptoms of heart failure.*

Material and methods: *The study population consisted of 40 patients aged 38 to 69 years (mean age 54.9 ± 9.4 years), 38 men, with left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction (EF < 40%) and symptoms of heart failure, who had never been treated with β -blockers. The following factors were analysed: functional capacity according to NYHA classification, left ventricular parameters, levels of ET₁ before and at 3 months after the onset of carvedilol therapy.*

Results: *Clinically the improvement was seen as a shift to a lower NYHA class in 30 patients (75%), significant ($p < 0.01$) increase in LVEF ($35\% \pm 5\%$) as compared with baseline values ($28\% \pm 6\%$), and reduction of end-diastolic volume (182 ± 62 ml vs. 200 ± 58 ml; $p < 0.01$). The geometric modifications of the left ventricle were concomitant with a significantly decreased ET₁ level (27 ± 11 pg/ml vs. 40 ± 24 pg/ml; $p = 0.01$).*

Adres do korespondencji: Dr med. Jadwiga Nessler
Klinika Choroby Wieńcowej IK CMUJ
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II
ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków
Nadesłano: 12.04.2003 r. Przyjęto do druku: 28.04.2003 r.

Conclusions: *Chronic treatment with β -blockers as an adjunct to routine heart failure therapy significantly reduces the level of ET₁, which may be indicative of decreased neurohormonal activation.*

Echocardiographically documented improvement of LVEF and decreased LVEDV confirm the beneficial effects of β -blockers. (Folia Cardiol. 2003; 10: 299–305)

β -blockade, left ventricular function, endothelin-1, heart failure

Wstęp

Niewydolność serca jest złożonym zespołem klinicznym, związanym z wysoką chorobowością i śmiertelnością. Wyniki badań wskazują, że powiększenie jam serca i stopień aktywacji neurohumoralnej to czynniki decydujące o rokowaniu w niedokrwiennej niewydolności serca. Według niektórych autorów mają one większe znaczenie rokownicze niż zaawansowanie choroby wieńcowej [1].

Szczególną rolę w patofizjologii niewydolności serca pełnią mechanizmy neurohormonalne. Do ich aktywacji dochodzi w związku z upośledzeniem zdolności serca do zapewnienia odpowiedniego rzutu i niedokrwieniem narządów obwodowych [2].

W przebiegu skurczowej dysfunkcji lewej komory stosunkowo wcześniej ulega aktywacji nerwowy układ współczulny. Jego pobudzenie utrzymuje się przez cały okres nieleczonej farmakologicznie zarówno objawowej, jak i bezobjawowej niewydolności serca.

Początkowo wzmożona aktywność adrenergiczna rekompensuje pogarszającą się pracę serca. Uwalniana w nadmiarze noradrenalina stymuluje skurcz komór, zwiększa opór naczyniowy, wpływa na centralizację krążenia, podtrzymując w ten sposób pojemność serca i ciśnienie tętnicze krwi [3].

Aktywacja neurohumoralna i hipoksja tkanek są przyczyną uwalniania endoteliny 1 (ET₁), która podobnie jak noradrenalina ma silne działanie wazospastyczne.

Zarówno przewlekła stymulacja adrenergiczna, jak i podwyższone stężenie ET₁ są odpowiedzialne za tachykardię, zaburzenia rytmu oraz zjawisko apoptozy kardiomiocytów. Ich konsekwencją jest nasilona dysfunkcja lewej komory serca i pogorszenie stanu klinicznego. Jak wynika z obserwacji, przewlekła stymulacja adrenergiczna jest wskaźnikiem złego rokowania u pacjentów z niewydolnością serca [4–7].

W kilku badaniach, porównujących grupę kontrolną z pacjentami z objawami zastoinowej niewydolności serca, wykazano, że zablokowanie receptorów β -adrenergicznych poprawia rokowanie i zmniejsza częstość pobytów w szpitalu z przyczyn sercowych [8–10].

Celem badania była analiza wpływu przewlekłej β -blokady adrenergicznej, spowodowanej karwedi-

lolem dołączonym do skojarzonego leczenia farmakologicznego (inhibitor konwertazy angiotensyny II, diuretyk, naparstnica), na zachowanie się stężenia ET₁ i czynność lewej komory u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową (EF, *ejection fraction*) lewej komory i objawami niewydolności serca.

Materiał i metody

Badaniami objęto 40 chorych w wieku 38–69 lat (średnio $54,9 \pm 9,4$ roku), w tym 38 mężczyzn, ze skurczowym uszkodzeniem lewej komory (EF < 40%) po zawale serca i z objawami niewydolności serca, bez klinicznych przeciwwskazań do włączenia β -blokerów.

Warunkiem przyjęcia do badań była udokumentowana co najmniej 3-miesięczna niewydolność serca. Wszyscy chorzy przed włączeniem do badań byli leczeni inhibitorem konwertazy angiotensyny, 18 chorych otrzymywało diuretyk, a 6 digoksynę; żaden z pacjentów nie przyjmował leków z grupy β -blokerów. W okresie obserwacji chorzy kontynuowali rozpoczętą wcześniej terapię kwasem acetylosalicylowym lub warfaryną. U wszystkich osób stwierdzono stabilny okres choroby wieńcowej (klasa I wg CCS) i nadciśnienie tętnicze (II° lub III° wg WHO). Choroba wieńcowa była potwierdzona koronarograficznie u 37 chorych. U wszystkich chorych do stosowanego dotychczas leczenia dołączono karwedilol w dawce początkowej 6,25 mg/d., zwiększanej stopniowo aż do najwyższej dawki tolerowanej przez chorego.

W okresie ustalania dawki co 2 tygodnie przeprowadzano badanie lekarskie z pomiarem ciśnienia tętniczego i zapisem elektrokardiogramu spoczynkowego. Po indywidualnym ustaleniu dawki optymalnej dla każdego chorego rozpoczynano 3-miesięczną obserwację ambulatoryjną.

Przed rozpoczęciem leczenia karwedilem i po 3-miesięcznej terapii u wszystkich chorych oceniano wydolność czynnościową według klasyfikacji NYHA, wykonywano badanie EKG w spoczynku, badanie echokardiograficzne oraz oznaczano stężenie ET₁ w surowicy.

W badaniu echokardiograficznym oceniano planimetrycznie frakcję EF komory oraz objętość końcoworozkurczową lewej komory (LVEDV, *left ventricular end-diastolic volume*). Pomiarów dokonywa-

Tabela 1. Porównanie ocenianych parametrów przed leczeniem karwedilolem i po terapii**Table 1.** Comparison of the assessed parameters before and after carvedilol therapy

Parametry badane	Przed leczeniem (n = 40)	Po leczeniu (n = 40)	p
Klasa NYHA			
II	9	24	
III	22	14	
IV	9	2	
Częstość serca [min ⁻¹]	65–110 (84,9 ± 11,8)	58–80 (67,4 ± 7,7)	0,01
Frakcja wyrzutowa	18–39% (29% ± 6%)	22–40% (35% ± 5%)	0,01
LVESD [mm]	42–70 (59,5 ± 9,6)	34–75 (53,4 ± 10,6)	
LVEDD [mm]	56–80 (70,3 ± 7,67)	49–81 (66,0 ± 8,5)	
LVEDV [ml]	91–380 (200 ± 58)	90–328 (182 ± 62)	0,01
Endotelina 1 [pg/ml]	10,7–103,6 (40 ± 23)	9,9–59,8 (27 ± 11)	0,01

no w projekcji 4-jamowej oraz w projekcji 2-jamowej w osi długiej lewej komory. Wartości średnie obliczano przy użyciu obu projekcji. W badaniu *M-mode* oceniano wymiar końcoworozkurczowy (LVEDD, *left ventricular end-diastolic diameter*) oraz wymiar końcowoskurczowy (LVESD, *left ventricular end-systolic diameter*) lewej komory serca. Badania wykonano aparatem Aspen firmy Acuson.

Stężenie ET₁ oznaczano w surowicy krwi, stosując metodę immunoenzymatyczną przy użyciu zestawów produkcji Cayman Chemical Company.

Przeprowadzono analizę porównawczą badanych parametrów: klasy czynnościowej według NYHA, częstości serca w EKG spoczynkowym, pa-

rametrów czynności lewej komory w badaniu echokardiograficznym oraz stężenie ET₁ przed terapią i po 3-miesięcznym okresie leczenia karwedilolem w indywidualnie dobranej dawce (tab. 1).

Obliczenia statystyczne wykonano, stosując test dla zmiennych powiązanych oparty na rozkładzie *t*-Studenta.

Charakterystykę kliniczną badanej populacji przedstawiono w tabeli 2.

Wyniki

Wszyscy pacjenci (81% stanowili mężczyźni) zakwalifikowani do badań przebyli zawał serca (przy

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna badanej grupy**Table 2.** Clinical characteristic of the study group

Wiek [lata]	38–69 (54,9 ± 9,36)
Płeć (mężczyźni/kobiety)	38/2
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	18–43 (25,7 ± 4,0)
Kardiomiopatia niedokrwienna	40
Zawał bez załamka Q: liczba chorych/liczba zawałów	3/4
Zawał pełnościenny: liczba chorych/liczba zawałów	37/48
Choroba jednonaczyniowa	2 (5%)
Choroba dwunaczyniowa	13 (35%)
Choroba trójnaczyniowa	22 (60%)
Karwedilol [mg/d.] — 40 chorych	6,25–50 (22,6 ± 14,7)
Enalapryl [mg/d.] — 40 chorych	2,5–40 (8,4 ± 7,4)
Furosemid [mg/d.] — 18 chorych	20–80 (30 ± 8,4)
Digoksyna [mg/d.] — 6 chorych	0,25
Nadciśnienie tętnicze:	
okres II	4
okres III	36
Czas obserwacji	3–6 miesięcy

Podano zakres i średnią ± odchylenie standardowe albo liczebność i frakcję grupy

włączaniu do badań okres od ostatniego zawału musiał być dłuższy niż 3 miesiące). U 37 chorych (92%) był to zawał pełnościenny, a u pozostałych — podwsięrdziowy. W wykonanej u 37 chorych koronarografii u 60% badanych stwierdzono chorobę wielonaczyniową, u 35% — chorobę dwunaczyniową, a u 5% — chorobę jednego naczynia (tab. 2). Przed włączeniem karwedilolu wszyscy chorzy przyjmowali enalapryl w dawce 2,5–40 mg/d. (średnio $8,4 \pm 7,4$ mg/d.), 18 pacjentów (45%) — furosemid w dawce 20–80 mg/d. (średnio $30,0 \pm 8,4$ mg/d.), a 6 (15%) — digoksynę. Wszystkim chorym dodatkowo podawano karwedilol w dawce 6,25–50 mg/d. (średnio $22,6 \pm 14,7$ mg/d.). W czasie dobierania dawki docelowej karwedilolu u 4 chorych konieczne było zwiększenie dawki diuretyku z powodu nasilenia duszności i wystąpienia cech zastoiny, a u 2 chorych — zmniejszenie dawki enalaprylu z uwagi na wystąpienie hipotonii.

Klasa czynnościowa według NYHA

Po dołączeniu karwedilolu do uprzednio stosowanego leczenia u 30 chorych (75%) stwierdzono poprawę kliniczną wydolności czynnościowej, określanej według klasyfikacji NYHA. U pozostałych 9 pacjentów nie zaobserwowano istotnych zmian w stanie klinicznym; pogorszenie wydolności zanotowano u 1 osoby. Spośród 9 chorych wyjściowo zaliczonych do klasy IV według NYHA aż u 8 stwierdzono poprawę kliniczną (u 6 pacjentów nastąpiła zmiana oceny wydolności na klasę III wg NYHA, a u 2 — na klasę II). U 1 chorego w analizowanym okresie obserwacji nie uzyskano poprawy. Po 3-miesięcznym leczeniu karwedilolem 2 chorych zaliczono do klasy IV wg NYHA. U 1 pacjenta wydolność czynnościowa nie uległa poprawie w porównaniu ze stanem wyjściowym pomimo dołączenia karwedilolu, u 1 chorego nastąpiło pogorszenie wydolności (z klasy III do IV wg NYHA). W obu przypadkach maksymalna tolerowana dawka karwedilolu wynosiła 6,25 mg/d., a jej zwiększanie przerwano z powodu towarzyszącej hipotonii. Stężenie ET_1 u obu chorych przekraczało 60 pg/ml i nie uległo obniżeniu po zastosowaniu β -blokerów. Spośród 22 chorych, zaliczonych wyjściowo do III klasy NYHA, poprawę uzyskano u 14 osób, u 1 nastąpiło pogorszenie, a u 7 stan kliniczny nie zmienił się (tab. 1).

Częstość serca, parametry echokardiograficzne, stężenie ET_1

Średnia częstość serca przed leczeniem wynosiła 84/min, natomiast po leczeniu — 67,4/min ($p = 0,001$).

Wielkość EF lewej komory przed terapią i po leczeniu karwedilolem wynosiła odpowiednio 28%

vs. 35% ($p = 0,01$). Objętość końcoworozkurczowa lewej komory wynosiła przed leczeniem 200 ml, a po nim — 182 ml ($p = 0,01$). Wymiary końcoworozkurczowy i końcowoskurczowy lewej komory nie różniły się istotnie przed i po terapii.

Stężenie wyjściowe ET_1 wynosiło 10,7–103,6 pg/ml (średnio 40 ± 28 pg/ml), a po leczeniu 9,9–59,8 pg/ml (średnio 27 ± 11 pg/ml). Stwierdzono istotne obniżenie stężenia ET_1 w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p = 0,01$).

Dyskusja

W ciągu minionego dziesięciolecia wyniki randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wykazały, że β -blokerzy łagodzą objawy skurczowej niewydolności serca i korzystnie wpływają na przebieg niewydolności serca, po dołączeniu do uprzednio stosowanego leczenia inhibitorami konwertazy angiotensyny w skojarzeniu z diuretykiem lub bez tego leku.

Długotrwale, trwające co najmniej 3 miesiące, stosowanie β -blokerów w połączeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny, diuretykami czy digoksyną poprawia czynność lewej komory serca, zmniejsza częstość hospitalizacji, a przede wszystkim zmniejsza ryzyko zgonu o 30–32% [11–14].

Ta dodatkowa korzyść z dołączenia karwedilolu, obserwowana u pacjentów już poddawanych terapii (zwłaszcza inhibitorami konwertazy angiotensyny), może być efektem potencjalnego działania synergistycznego pod wpływem łącznego blokowania dwóch układów neurohormonalnych: układu renina-angiotensyna i układu współczulnego. Częściowo może być także zależna od współistniejącego wazodylatacyjnego efektu blokady receptorów α_1 [2].

Potencjalne mechanizmy korzystnego działania leków blokujących receptory β u pacjentów z niewydolnością serca są związane, jak wynika z piśmiennictwa, z ochroną serca przed nadmierną stymulacją β -adrenergiczną, z efektem antyarytmicznym, zmniejszeniem częstości serca, zmniejszeniem zapotrzebowania energetycznego mięśnia sercowego lub kombinacją powyższych mechanizmów [15].

Przeprowadzone przez autorów badania potwierdziły dotychczasowe doniesienia o poprawie klinicznej, zaobserwowano bowiem poprawę klasy czynnościowej według NYHA u 75% chorych.

Brak korzystnej odpowiedzi na zastosowane leczenie β -blokerem u 25% obserwowanych przez autorów chorych dotyczyło głównie osób z bardziej zaawansowaną niewydolnością serca (1 pacjent zaliczony do IV klasy, a 9 pacjentów — do III klasy wg NYHA), co potwierdza doniesienia Krum i wsp. [16]. Według nich chorzy z bardziej zaawansowaną nie-

wydolnością serca mogą nie wykazywać korzystnej odpowiedzi na dołączenie do leczenia karwedilolu, a u części z nich może nawet nastąpić pogorszenie wydolności czynnościowej.

Podobnie jak w innych badaniach, stwierdzono poprawę czynności lewej komory ocenianą za pomocą badania echokardiograficznego. W analizowanej przez autorów grupie chorych po 3 miesiącach stwierdzono istotne zwiększenie EF w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($35\% \pm 5\%$ vs. $28\% \pm 6\%$; $p < 0,01$) i odpowiednio zmniejszenie LVEDV (182 ± 62 ml vs. 200 ± 58 ml; $p < 0,01$). Jak wynika z ostatnich doniesień, u osób z niewydolnością serca leczonych kawedilolem zmniejszały się wymiary lewej komory i zwiększała wartość EF [17, 18]. Wyniki niniejszych badań potwierdzają te spostrzeżenia.

Według danych z piśmiennictwa karwedilol zmniejsza niekorzystną dla serca przebudowę (remodeling) poprzez poprawę geometrii lewej komory. Korzystny efekt β -blokady wiąże się ze zwolnieniem akcji serca, co poprawia funkcję skurczową, oraz z modyfikacją procesów metabolicznych i neuroendokrynnych [19, 20]. Zablockowanie receptorów β -adrenergicznych obniża stężenie krążących katecholamin, wzmacnia stymulację nerwu błędnego, obniża efekt wazokonstrykcyjny takich substancji, jak ET₁, angiotensyna II i wazopresyna [21, 22].

Endotelina 1 jest peptydem wydzielanym przez śródbłonek i kardiomiocyty. Wywiera ona silne działanie obkurczające naczynia tętnicze i żyłne oraz zwiększa siłę skurczu mięśnia sercowego. Jest także silnym czynnikiem wzrostowym i mitogennym, biorącym udział w przebudowie serca i naczyń [5]. Endotelina 1 nasila działanie wazopresyny i układu renina-angiotensyna-aldosteron, a jej synteza pobudzana jest m.in. przez adrenalinę i angiotensynę II. Zwiększone stężenie ET₁ występuje zarówno u zwierząt z eksperymentalną kardiomiopatią, jak i u ludzi z niewydolnością serca. Przejściowy wzrost stężenia ET₁, z uwagi na dodatnie oddziaływanie inotropowe na ser-

ce, ma korzystny wpływ o charakterze kompensacyjnym. Przewlekłe oddziaływanie może jednak wywołać niekorzystne skutki dla układu krążenia, co potwierdziły wyniki prac doświadczalnych, wskazujące, że zastosowanie blokerów receptorów endotelinowych poprawia stan kliniczny i przeżycie zwierząt z eksperymentalną niewydolnością serca [6].

U obserwowanych przez autorów chorych stężenia ET₁ w surowicy po 3-miesięcznym leczeniu były znacznie niższe niż stężenia wyjściowe (27 ± 11 pg/ml vs. 40 ± 23 pg/ml; $p < 0,01$). Te obserwacje są zbieżne z doniesieniami innych autorów, że terapia β -blokerami pozbawionymi aktywności sympatykomimetycznej może prowadzić do obniżenia stężenia ET₁ i innych wskaźników aktywności układu sympatycznego oraz układu renina-angiotensyna [23, 24].

W badaniach eksperymentalnych wykazano hamujący wpływ β -blokerów III generacji (karwedilol, nebiwolol) na uwalnianie ET₁, a przez to hamowanie procesu aterogenezy [25]. Prace doświadczalne wskazują na bezpośredni hamujący wpływ β -blokerów na syntezę ET₁ przez komórki endotelium. Zjawisko to jest jednak jedną z możliwych przyczyn skuteczności β -blokerów w leczeniu m.in. niewydolności serca [26].

Wnioski

U chorych z niewydolnością serca przewlekłe leczenie karwedilolem skojarzonym z uprzednio stosowaną terapią w niewydolności serca istotnie obniża stężenie ET₁, co może świadczyć o zmniejszeniu aktywności neurohormonalnej pod wpływem zastosowanej β -blokady.

Istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym potwierdzają korzystny efekt tak skojarzonego leczenia.

Streszczenie

Przewlekła blokada β -adrenergiczna a stężenie ET₁ u chorych z niewydolnością serca

Wstęp: Szczególną rolę w patofizjologii niewydolności serca odgrywają mechanizmy neurohormonalne. Aktywacja neurohumoralna i hipoksja tkanek są przyczyną uwalniania endoteliny 1 (ET₁), która podobnie jak noradrenalina ma silne działanie wazopastyczne. Następstwem przewlekłej stymulacji adrenergicznej i działania naczynioobkurczającego jest niekorzystna przebudowa serca, prowadząca do jego rozstrzeni i zaburzeń kurczliwości. W badaniach wykazano, że zablockowanie receptorów β -adrenergicznych, poprawia rokowanie, zmniejsza częstość pobytów w szpitalu z przyczyn sercowych u pacjentów z objawami zastoinowej niewydolności serca,

zmniejsza wielkość serca i poprawia jego kurczliwość. Celem pracy jest analiza wpływu β -blokady adrenergicznej po zastosowaniu karwedilolu dołączonego do leczenia farmakologicznego (inhibitor konwertazy angiotenzyny II z diuretykiem lub bez tego leku) na zachowanie się stężenia ET_1 i czynność lewej komory u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i objawami niewydolności serca.

Materiał i metody: Badaniami objęto 40 chorych w wieku 38–69 lat (śr. $54,9 \pm 9,4$ roku), w tym 38 mężczyzn, ze skurczową dysfunkcją lewej komory po zawale serca ($EF < 40\%$) i z objawami niewydolności serca, dotychczas nieleczonych β -blokerem. Analizowano wydolność czynnościową NYHA, parametry czynności lewej komory oraz stężenie ET_1 przed dołączeniem karwedilolu do dotychczasowego leczenia i po 3 miesiącach jego stosowania.

Wyniki: Poprawę kliniczną, objawiającą się przejściem do niższej klasy NYHA, obserwowano łącznie u 30 chorych (75%) leczonych karwedilolem. Stwierdzono istotne ($p < 0,01$) zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca po leczeniu karwedilolem ($35\% \pm 5\%$) w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($28\% \pm 6\%$), zmniejszenie objętości późnorozkurczowej lewej komory (182 ± 62 ml vs. 200 ± 58 ml; $p < 0,01$). Zmianom geometrii lewej komory po zastosowanym leczeniu towarzyszyło znaczne obniżenie stężenia ET_1 (27 ± 11 pg/ml vs. 40 ± 24 pg/ml; $p = 0,01$).

Wnioski: U chorych z niewydolnością serca przewlekłe leczenie karwedilolem skojarzonym z uprzednio stosowaną terapią w niewydolności serca istotnie obniża stężenie ET_1 , co może świadczyć o zmniejszeniu aktywności neurohormonalnej pod wpływem zastosowanej β -blokady. Istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory oraz zmniejszenie objętości końcoworozkurczowej lewej komory w badaniu echokardiograficznym potwierdzają korzystny efekt stosowanego leczenia. (Folia Cardiol. 2003; 10: 299–305)

niewydolność serca, β -blokada adrenergiczna, karwedilol, endotelina 1, leczenie

Piśmiennictwo

1. Ferrari R., Ceconi C. Niewydolność serca: mechanizmy komorowe, mięśniowe, cząsteczkowe. Medycyna 1998; 9: 6–18.
2. Nessler J. Niewydolność serca — nowe spojrzenie na patogenezę i leczenie. Nowa Klinika 2000, 8: 308–313.
3. Abraham W.T. Beta-blockers. The new standard of therapy for mild heart failure. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 1237–1247.
4. Cohn J.N. Plasma norepinephrine and mortality. Cl. Cardiol. 1995; 18 (supl. I): I9–I12.
5. Francis G.S., Cohn J.N., Johnson G. i wsp. for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Plasma norepinephrine, plasma rennin activity, and congestive heart failure: relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. Circulation 1993; 87 (supl. 6): VI40–VI48.
6. Collucci W., Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. W: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P. red. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 503–533.
7. Kałuża G., Dubiel J.S. Zaburzenia funkcji śródbłonki naczyniowej w niewydolności krążenia. Kard. Pol. 1998; 48: II68–II71.
8. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. i wsp. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1349–1355.
9. The CIBIS-II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiently Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353: 2001–2007.
11. Cohn J.N., Fowler M.R., Bristow M.R. i wsp. for the US Carvedilol Heart Failure Study Group. Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. J. Card. Fail. 1997; 3: 173–179.
12. Doughty R.N., Whalley G.A., Gamble G. i wsp. for the Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left Ventricular remodeling

- with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1060–1066.
13. Doughty R.N., Rodgers A., Sharpe N., MacMahon S. Effect of beta-blocker therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.* 1997; 18: 560–565.
 14. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998; 41 (supl. 1): 39–52.
 15. Brehm B.R., Wolf S.C., Gerner S. i wsp. Effect of nebivolol on left ventricular function in patients with chronic heart failure: a pilot study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 757–763.
 16. Krum H., Sackner-Bernstein J.D., Goldsmith R.L. i wsp. Double-blind placebo controlled study of the long-term efficacy of carvedilol in patients with severe heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1499–1505.
 17. Metra M., NaRDI M., Giubbini R., Dei Cas L. Effect of short and long term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1678–1687.
 18. Olsen S.L., Gilbert E.M., Renlund D.G. i wsp. Carvedilol therapy improves LV function and symptoms in heart failure: a double-blind randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1225–1231.
 19. Ferrari R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. *Cardiovasc. Res.* 1998; 37: 554–559.
 20. Rossing L., Haendeler J., Mallat Z. i wsp. Congestive heart failure induces endothelial cell apoptosis: protective role of carvedilol. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 2081–2089.
 21. Davila D.F., Donis J.H., Bellabarba G. i wsp. Cardiac afferences and neurohormonal activation in congestive heart failure. *Med. Hypotheses* 2000; 54: 242–253.
 22. Bristow M.R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 558–569.
 23. Baran D., Horn E.M., Hryniewicz K. Effect of beta-blockers on neurohormonal activation in patients with congestive heart failure. *Drugs* 2000; 60: 997–1016.
 24. Xu H., Sun M., Zhou H. Changes of plasma endothelin-1 in patients with congestive heart failure and the influence of metoprolol. *Bulletin of Human Medical University* 1998; 23: 467–470.
 25. Huelsmann M., Stanek B., Sturm B. i wsp. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 1695–1700.
 26. Brehm B.R., Bertsch D., von Fallois J., Wolf S.C. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 36 (supl. 5): S401–S403.